

IB/2004/03426

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 05 OCT. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

  
N° 11354\*03

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
**page 1/2**



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 • F / 210502

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>20 OCT 2003</b> LIEU <b>75 INPI PARIS B</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>20 OCT. 2003</b>		<b>1</b> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) FRAV2003/0029			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2</b> NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
<b>3</b> TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)  FORMES CRISTALLINES DU CHLORHYDRATE DE 3-BETA-AMINO, 17-METHYLENE, ANDROSTANE-6-ALPHA, 7-BETA-DIOL			
<b>4</b> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5</b> DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		3 04 4 63 28 4	
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	20 Avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92165 ANTONY	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71 N° de télécopie (facultatif) 01 47 02 50 14	
Adresse électronique (facultatif)		www.aventispharma.fr	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

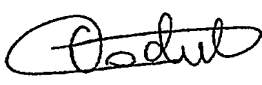
**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

REMISE DES PIÈCES  
DATE **20 OCT 2003**  
LIEU **75 INPI PARIS B**  
**0312257**  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

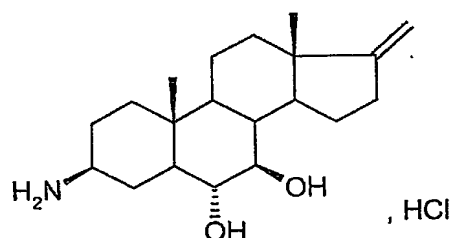
DB 540 W / 210502

<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>	
Nom	ROUSSEAU
Prénom	Pierrick
Cabinet ou Société	AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	
Adresse	Rue 20 Avenue Raymond Aron
	Code postal et ville 92165 ANTONY CEDEX
	Pays FRANCE
N° de téléphone (facultatif)	01 55 71 72 85
N° de télécopie (facultatif)	01 55 71 72 91
Adresse électronique (facultatif)	pierrick.rousseau@aventis.fr
<b>7 INVENTEUR (S)</b>	
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>	
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)	Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>	
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>	
<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint	<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe	<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>	
ROUSSEAU Pierrick Fondé de Pouvoir	
<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>	
	

**FORMES CRISTALLINES DU CHLORHYDRATE DE 3-BETA-AMINO,  
17-METHYLENE, ANDROSTANE-6-ALPHA, 7-BETA-DIOL**

La présente invention a pour objet trois formes  
5 cristallines du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène,  
androstane-6-alpha, 7-bêta-diol (composé de formule I),  
représenté par la structure :

10



La demande de brevet WO0183512 décrit le 3-bêta-amino,  
15 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol ainsi que ses  
sels pharmaceutiquement acceptables pour le traitement de  
maladies inflammatoires et notamment l'asthme :

Le composé 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-  
alpha, 7-bêta-diol tel que décrit et préparé dans cette  
20 demande WO0183512 se trouve notamment sous forme de sel  
d'acétate. Ce sel sous forme acétate est hygroscopique, ce  
qui est un inconvénient majeur pour le développement  
industriel.

L'invention a pour objet de trouver une ou plusieurs  
25 nouvelles formes cristallines qui ne présentent pas les  
inconvénients de la forme précédemment décrite.

Les formes solides, et notamment les produits  
pharmaceutiques, peuvent présenter plus d'une forme  
cristalline. C'est ce qu'on appelle le polymorphisme. On  
30 entend par forme polymorphe toutes formes asolvatées d'une  
molécule cristallisée et pseudo-polymorphe toutes formes  
solvatées.

Les formes polymorphes et pseudo-polymorphes d'une même  
molécule montrent en général des propriétés physiques

différentes telles que la solubilité, l'hygroscopicité et la stabilité. Il faut noter qu'il n'existe pas pour le moment de méthodes permettant de connaître (criblage expérimental) ou prédire (criblage théorique par modélisation moléculaire) avec certitude l'existence de tel ou tel polymorphe, de tel ou tel pseudopolymorphe, ni de prédire leurs propriétés physiques.

L'obtention de nouvelles formes polymorphes ou pseudopolymorphes de molécules ayant une activité thérapeutique présente un grand intérêt pour l'industrie pharmaceutique notamment du point de vue de leur préparation à une échelle industrielle, leur mise en oeuvre au sein de compositions pharmaceutiques, la recherche d'une meilleure stabilité.

La demanderesse a mis en évidence trois nouvelles formes cristallines du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol (forme A, forme B et forme C). La forme A qui est anhydre, la forme B qui est dihydratée, et la forme C qui est mono-hydratée. La forme cristalline A présente, outre les avantages cités plus haut, une absence d'hygroscopicité.

L'invention a donc d'abord pour objet une nouvelle forme cristalline du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol anhydre que l'on appelle forme A. La forme cristalline A du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, selon l'invention, se présente sous forme d'une poudre cristalline, elle est stable de 0 à 90 % Humidité Relative (HR) et commence à se dégrader chimiquement vers 240°C pour se décomposer totalement au-delà de 280°C. Elle a été définie par l'indexation de son diagramme de rayons X par les poudres décrit ci-après.

L'invention a également pour objet une nouvelle forme cristalline du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène,

androstane-6-alpha, 7-bêta-diol hydraté que l'on appelle forme B. Elle peut être utilisée comme intermédiaire pour la préparation de la forme A. Il s'agit d'une forme di-hydratée stable au-delà de 50 % HR. Elle est également  
5 définie ci-après par l'indexation de son diagramme de rayons X par les poudres.

L'invention a également pour objet une nouvelle forme cristalline du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol hydraté que l'on appelle  
10 forme C. La forme C est apparue en mélange avec d'autres formes (formes anhydres D et E). La forme C a été obtenue pure grâce à un traitement complémentaire par maintien quelques jours en atmosphère humide à 97 % HR. Il s'agit d'une forme mono-hydratée stable de 0 à 90 % HR. Elle se  
15 transforme en anhydre D par chauffage au-delà de 60°C. Elle est également définie ci-après par l'indexation de son diagramme de rayons X par les poudres.

Les formes cristallines A, B ou C du composé de formule (I) présentent des activités thérapeutiques  
20 similaires que celles décrites pour le composé 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol dans la demande WO0183512.

Elles sont particulièrement utiles dans le traitement des maladies inflammatoires, et de l'asthme.

#### 25 Diffraction des rayons X par les poudres

Les analyses sont effectuées sur diffractomètre Philips X'pert Pro possédant un tube à anticathode de cuivre équipé d'un monochromateur avant (longueur d'onde de la raie  $K\alpha_1$  du cuivre : 1,54060 Å). Le montage est de type Bragg-Brentano,  
30 avec un détecteur Philips X'celerator. La plage angulaire balayée s'étend de 2 à 40 degrés en 2° avec un pas de 0,02 degré en 2°. Le temps de comptage est de 300 secondes par pas.

### Forme A

La forme A cristallise dans un réseau monoclinique (groupe d'espace  $P2_1$ ,  $Z=2$ ) dont les paramètres de maille sont les suivants à  $T = 295$  K :

$$\begin{aligned} a &= 16.058(2) \text{ \AA}, & \beta &= 90.24(2)^\circ \\ b &= 6.995(1) \text{ \AA}, & V &= 1012.2 \text{ \AA}^3 \\ c &= 9.011(2) \text{ \AA} & \text{densité} &= 1.168 \end{aligned}$$

5 L'unité asymétrique se compose d'une molécule de chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol.

Comme toutes les raies présentes sur le diagramme de diffraction sont indexées, la forme A, telle qu'obtenue  
10 suivant le procédé de cristallisation décrit à l'exemple 1 ou l'exemple 2 décrits ci-dessous, est une forme physique pure.

L'indexation des 30 premières raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres de la forme A du  
15 chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol à  $T = 295$  K, en distances interréticulaires, ainsi qu'en positions  $2\theta$  « $\lambda_{Cu K\alpha}$  moyen » donne le résultat suivant :

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{Cu K\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
1	0	0	16.058	5.50
0	0	1	9.011	9.82
2	0	0	8.029	11.02
-1	0	1	7.872	11.24
1	0	1	7.844	11.28
1	1	0	6.413	13.81
-2	0	1	6.007	14.75
2	0	1	5.982	14.81
0	1	1	5.526	16.04
3	0	0	5.353	16.56
2	1	0	5.274	16.81
-1	1	1	5.229	16.96
1	1	1	5.221	16.98
-3	0	1	4.610	19.25
3	0	1	4.594	19.32

-2	1	1	4.557	19.48
2	1	1	4.546	19.53
0	0	2	4.506	19.70
-1	0	2	4.343	20.45
1	0	2	4.333	20.50
3	1	0	4.251	20.90
4	0	0	4.014	22.14
-2	0	2	3.936	22.59
2	0	2	3.922	22.67
-3	1	1	3.850	23.11
3	1	1	3.840	23.17
0	1	2	3.788	23.49
-1	1	2	3.690	24.12
1	1	2	3.684	24.16
-4	0	1	3.673	24.23

### Forme B

La forme B peut être utilisée comme intermédiaire pour la préparation de la forme A.

- 5 La forme B est une forme di-hydrate qui cristallise dans un réseau triclinique (groupe d'espace  $P1$ ,  $Z=1$ ) dont les paramètres de maille sont les suivants à  $T = 295\text{ K}$  :

$$a = 8.856(2)\text{ \AA}, \quad \alpha = 100.76(1)^\circ$$

$$b = 18.482(1)\text{ \AA}, \quad \beta = 90.06(1)^\circ$$

$$c = 6.904(2)\text{ \AA}, \quad \gamma = 78.35(1)^\circ$$

$$V = 1086.5\text{ \AA}^3$$

$$\text{densité} = 1.198$$

- 10 L'unité asymétrique se compose de deux molécules du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol et de 4 molécules d'eau.

Comme toutes les raies présentes sur le diagramme de diffraction sont indexées, la forme B, telle qu'obtenue suivant le procédé de cristallisation décrit à l'exemple 3 décrit ci-dessous, est une forme physique pure.

- 15 L'indexation des 30 premières raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres de la forme B du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol à  $T = 295\text{ K}$ , en distance



interréticulaire, ainsi qu'en positions  $2\theta$  « $\lambda_{Cu\ K\alpha}$  moyen »  
donne le résultat suivant :

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{Cu\ K\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
0	1	0	17.770	4.97
0	2	0	8.885	9.96
1	0	0	8.667	10.21
1	1	0	8.509	10.40
-1	1	0	7.227	12.25
1	2	0	6.960	12.72
0	0	1	6.778	13.06
0	-1	1	6.777	13.06
0	1	1	5.966	14.85
0	-2	1	5.964	14.85
0	3	0	5.923	14.96
-1	2	0	5.651	15.68
-1	-1	1	5.446	16.28
1	0	1	5.441	16.29
1	3	0	5.438	16.30
-1	0	1	5.243	16.91
1	-1	1	5.238	16.93
-1	-2	1	5.172	17.15
1	1	1	5.168	17.16
0	2	1	4.953	17.91
0	-3	1	4.952	17.91
-1	1	1	4.695	18.90
1	-2	1	4.690	18.92
-1	-3	1	4.594	19.32
1	2	1	4.591	19.33
-1	3	0	4.481	19.82
0	4	0	4.443	19.99
2	1	0	4.425	20.07
2	0	0	4.334	20.49
1	4	0	4.331	20.51

#### Forme C

La forme C est une forme mono-hydrate qui cristallise dans  
un réseau triclinique (groupe d'espace  $P1$ ,  $Z=1$ ) dont les  
paramètres de maille sont les suivants à  $T = 295\text{ K}$  :

$$\begin{aligned}
 a &= 7.2328(5)\text{ Å}, & \alpha &= 97.135(6)^\circ \\
 b &= 21.063(2)\text{ Å}, & \beta &= 102.653(5)^\circ \\
 c &= 7.1563(5)\text{ Å}, & \gamma &= 91.177(6)^\circ \\
 V &= 1054.2\text{ Å}^3 \\
 \text{densité} &= 1.178
 \end{aligned}$$

L'unité asymétrique se compose de deux molécules de chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol et de 2 molécules d'eau.

Comme toutes les raies présentes sur le diagramme de diffraction sont indexées, la forme C, telle qu'obtenue  
5 suivant le procédé de cristallisation décrit à l'exemple 4 décrit ci-dessous, est une forme physique pure.

L'indexation des 30 premières raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres de la forme C du  
10 chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol à  $T = 295 \text{ K}$ , en distance interréticulaire, ainsi qu'en positions  $2\theta$  « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$  moyen » donne le résultat suivant :

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
0	1	0	20.875	4.23
0	2	0	10.437	8.47
1	0	0	7.049	12.56
0	3	0	6.958	12.72
0	0	1	6.922	12.79
0	-1	1	6.845	12.93
-1	1	0	6.780	13.06
1	1	0	6.581	13.46
0	1	1	6.325	14.00
0	-2	1	6.155	14.39
-1	2	0	5.980	14.81
1	2	0	5.712	15.51
-1	0	1	5.604	15.81
-1	-1	1	5.506	16.10
0	2	1	5.447	16.27
-1	1	1	5.323	16.66
0	-3	1	5.267	16.83
0	4	0	5.219	16.99
-1	-2	1	5.083	17.45
-1	3	0	5.079	17.46
1	3	0	4.834	18.35
-1	2	1	4.804	18.47
0	3	1	4.612	19.24
-1	-3	1	4.516	19.66
1	-1	1	4.474	19.84
1	0	1	4.465	19.88

0	-4	1	4.459	19.91
-1	4	0	4.297	20.67
1	-2	1	4.290	20.71
1	1	1	4.266	20.82

L'invention a donc pour objet les formes cristallines A,B ou C telles que décrites précédemment à titre de médicament.

Les formes cristallines A, B ou C du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique par inhalation, ou via implants. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, d'implants, de patches, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

Les formes cristallines A,B ou C du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol peuvent être mélangées avec les excipients, diluants et tous véhicules connus de l'homme du métier pour la fabrication de compositions pharmaceutiques. A titre d'exemple d'excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques on peut citer le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention s'étend ainsi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'une des formes cristallines A, B ou C du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol telles que définies ci-dessus et un ou plusieurs excipients, diluants ou supports pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet l'application des formes cristallines A,B ou C du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol telles que définies ci-dessus pour la préparation d'un médicament  
 5 destiné à traiter les maladies inflammatoires, telles que l'asthme.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**EXEMPLE 1 :**

10 Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme A.

250 mg de produit de formule I sont dissout à température ambiante dans le minimum de méthanol. De  
 15 l'éther isopropylique est ajouté jusqu'à début de précipitation. Après essorage, on obtient 195 mg de produit I forme A.

**EXEMPLE 2 :**

20 Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme A.

250 mg du produit de formule I sont dissout à température ambiante dans le minimum d'éthanol. De l'eau est ajoutée jusqu'à début de cristallisation, on obtient le produit de formule I polymorphe B.

25 Puis après évaporation sous courant d'azote à température ambiante, on obtient le produit de formule I forme A.

**EXEMPLE 3 :**

30 Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme B.

Le produit de formule I forme A laissé, durant 3 jours, sous une humidité relative supérieure à 95 % se

L'invention a également pour objet l'application des formes cristallines A,B ou C du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol telles que définies ci-dessus pour la préparation d'un médicament  
5 destiné à traiter les maladies inflammatoires, telles que l'asthme.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de la forme A, telle que définie plus haut, caractérisé en ce que la cristallisation s'effectue dans un  
10 mélange d'alcool et d'éther et notamment dans le mélange méthanol/éther isopropylique.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

15 **EXEMPLE 1 :**

Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme A.

250 mg de produit de formule I sont dissout à  
20 température ambiante dans le minimum de méthanol. De l'éther isopropylique est ajouté jusqu'à début de précipitation. Après essorage, on obtient 195 mg de produit I forme A.

**EXEMPLE 2 :**

25 Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme A.

250 mg du produit de formule I sont dissout à température ambiante dans le minimum d'éthanol. De l'eau est ajoutée jusqu'à début de cristallisation, on obtient le  
30 produit de formule I polymorphe B.

Puis après évaporation sous courant d'azote à température ambiante, on obtient le produit de formule I forme A.

transforme en forme B.

**EXEMPLE 4 :**

Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme C.

- 5        250 mg de produit de formule I sont dissout à température ambiante dans le minimum de méthyléthylcétone. Après transfert dans l'eau par distillation azéotropique à volume constant et équilibrage sous une humidité relative supérieure à 97 %, on obtient le produit de formule I forme
- 10    C.

**EXEMPLE 3 :**

Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme B.

5 Le produit de formule I forme A laissé, durant 3 jours, sous une humidité relative supérieure à 95 % se transforme en forme B.

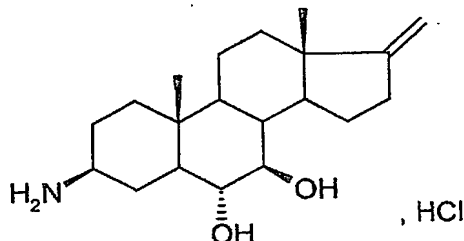
**EXEMPLE 4 :**

Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme C.

10 250 mg de produit de formule I sont dissout à température ambiante dans le minimum de méthyléthylcétone. Après transfert dans l'eau par distillation azéotropique à volume constant et équilibrage sous une humidité relative supérieure à 97 %, on obtient le produit de formule I forme  
15 C.

**REVENDECATIONS**

- 1) Forme cristalline A du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol répondant à la structure :



caractérisée en ce que l'indexation des raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres à 295 K donne le résultat suivant pour les 30 premières raies :

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{CuK\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
1	0	0	16.058	5.50
0	0	1	9.011	9.82
2	0	0	8.029	11.02
-1	0	1	7.872	11.24
1	0	1	7.844	11.28
1	1	0	6.413	13.81
-2	0	1	6.007	14.75
2	0	1	5.982	14.81
0	1	1	5.526	16.04
3	0	0	5.353	16.56
2	1	0	5.274	16.81
-1	1	1	5.229	16.96
1	1	1	5.221	16.98
-3	0	1	4.610	19.25
3	0	1	4.594	19.32
-2	1	1	4.557	19.48
2	1	1	4.546	19.53
0	0	2	4.506	19.70
-1	0	2	4.343	20.45
1	0	2	4.333	20.50
3	1	0	4.251	20.90
4	0	0	4.014	22.14
-2	0	2	3.936	22.59
2	0	2	3.922	22.67
-3	1	1	3.850	23.11
3	1	1	3.840	23.17
0	1	2	3.788	23.49



-1	1	2	3.690	24.12
1	1	2	3.684	24.16
-4	0	1	3.673	24.23

2) Forme cristalline A du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol caractérisée en ce qu'elle cristallise dans un réseau monoclinique (groupe d'espace  $P2_1$ ,  $Z=2$ ) dont les paramètres de maille  $T = 295$  K sont:

$$\begin{aligned}
 a &= 16.058(2) \text{ \AA}, & \beta &= 90.24(2)^\circ \\
 b &= 6.995(1) \text{ \AA}, & V &= 1012.2 \text{ \AA}^3 \\
 c &= 9.011(2) \text{ \AA} & \text{densité} &= 1.168
 \end{aligned}$$

3) Forme cristalline B di-hydrate du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, caractérisée en ce que l'indexation des raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres à 295 K donne le résultat suivant :

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{Cu K\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
0	1	0	17.770	4.97
0	2	0	8.885	9.96
1	0	0	8.667	10.21
1	1	0	8.509	10.40
-1	1	0	7.227	12.25
1	2	0	6.960	12.72
0	0	1	6.778	13.06
0	-1	1	6.777	13.06
0	1	1	5.966	14.85
0	-2	1	5.964	14.85
0	3	0	5.923	14.96
-1	2	0	5.651	15.68
-1	-1	1	5.446	16.28
1	0	1	5.441	16.29
1	3	0	5.438	16.30
-1	0	1	5.243	16.91
1	-1	1	5.238	16.93
-1	-2	1	5.172	17.15
1	1	1	5.168	17.16
0	2	1	4.953	17.91
0	-3	1	4.952	17.91

-1	1	1	4.695	18.90
1	-2	1	4.690	18.92
-1	-3	1	4.594	19.32
1	2	1	4.591	19.33
-1	3	0	4.481	19.82
0	4	0	4.443	19.99
2	1	0	4.425	20.07
2	0	0	4.334	20.49
1	4	0	4.331	20.51

- 4) Forme cristalline B di-hydrate du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol
- 5) caractérisée en ce qu'elle cristallise dans un réseau triclinique (groupe d'espace  $P1$ ,  $Z=1$ ) dont les paramètres de maille à  $T = 295$  K sont:

$$\begin{aligned}
 a &= 8.856(2) \text{ \AA}, & \alpha &= 100.76(1)^\circ \\
 b &= 18.482(1) \text{ \AA}, & \beta &= 90.06(1)^\circ \\
 c &= 6.904(2) \text{ \AA}, & \gamma &= 78.35(1)^\circ \\
 V &= 1086.5 \text{ \AA}^3 \\
 \text{densité} &= 1.198
 \end{aligned}$$

- 5) Forme cristalline C mono-hydrate du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol,
- 10) caractérisée en ce que l'indexation des raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres à 295 K donne le résultat suivant pour les 30 premières raies:

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{CuK\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
0	1	0	20.875	4.23
0	2	0	10.437	8.47
1	0	0	7.049	12.56
0	3	0	6.958	12.72
0	0	1	6.922	12.79
0	-1	1	6.845	12.93
-1	1	0	6.780	13.06
1	1	0	6.581	13.46
0	1	1	6.325	14.00
0	-2	1	6.155	14.39
-1	2	0	5.980	14.81
1	2	0	5.712	15.51
-1	0	1	5.604	15.81
-1	-1	1	5.506	16.10

0	2	1	5.447	16.27
-1	1	1	5.323	16.66
0	-3	1	5.267	16.83
0	4	0	5.219	16.99
-1	-2	1	5.083	17.45
-1	3	0	5.079	17.46
1	3	0	4.834	18.35
-1	2	1	4.804	18.47
0	3	1	4.612	19.24
-1	-3	1	4.516	19.66
1	-1	1	4.474	19.84
1	0	1	4.465	19.88
0	-4	1	4.459	19.91
-1	4	0	4.297	20.67
1	-2	1	4.290	20.71
1	1	1	4.266	20.82

6) Forme cristalline C mono-hydrate du chlorhydrate de 3-  
bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol  
caractérisée en ce qu'elle cristallise dans un réseau  
5 triclinique (groupe d'espace P1, Z=1) dont les paramètres  
de maille à T = 295 K sont :

$$\begin{aligned}
 a &= 7.2328(5) \text{ \AA}, & \alpha &= 97.135(6)^\circ \\
 b &= 21.063 (2) \text{ \AA}, & \beta &= 102.653(5)^\circ \\
 c &= 7.1563(5) \text{ \AA} & \gamma &= 91.177(6)^\circ \\
 & & V &= 1054.2 \text{ \AA}^3 \\
 & & \text{densité} &= 1.178
 \end{aligned}$$

7) Procédé de préparation de la forme A, selon la  
revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la  
10 cristallisation s'effectue dans un mélange d'alcool et  
d'éther et notamment dans le mélange méthanol/éther  
isopropylique.

8) Procédé de préparation de la forme C selon la  
15 revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que 250 mg de  
produit de formule I sont dissout à température ambiante  
dans un solvant tel que le méthyléthylcétone, puis sont  
transférés dans l'eau par distillation azéotropique à  
volume constant et équilibrage sous une humidité relative

supérieure à 97 %.

9) A titre de médicament les formes cristallines A, B ou C telles que définies aux revendications 1 à 8.

5

10) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend la forme A du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol à l'état pur ou éventuellement en combinaison avec l'une et/ou l'autre des autres formes cristallines B ou C et/ou sous forme de combinaison avec tout adjuvant ou diluant inerte, compatible et pharmaceutiquement acceptable.

10

11) Application des formes cristallines telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les maladies inflammatoires.

15



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

 0 825 83 85 87  
0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>	FRAV2003/0029
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>	03 12257

**TITRE DE L'INVENTION** (200 caractères ou espaces maximum)

FORMES CRISTALLINES DU CHLORHYDRATE DE 3-BETA-AMINO, 17-METHYLENE, ANDROSTANE-6-ALPHA, 7-BETA-DIOL

**LE(S) DEMANDEUR(S) :**
 AVENTIS PHARMA S.A.  
 20 Avenue Raymond Aron  
 92160 ANTONY
**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :**

<b>1</b>	Nom	COLLADANT
	Prénoms	Colette
	Adresse	Rue
		26 rue Richard Gardebled
		Code postal et ville
		9 1 3 1 1 1 0 ROSNY SOUS BOIS
	Société d'appartenance (facultatif)	
<b>2</b>	Nom	BILLOT
	Prénoms	Pascal
	Adresse	Rue
		3 rue Marcelin Berthelot
		Code postal et ville
		9 1 3 1 1 0 1 0 MONTREUIL
	Société d'appartenance (facultatif)	
<b>3</b>	Nom	ELMALEH
	Prénoms	Hagit
	Adresse	Rue
		6 Square René de Chateaubriand
		Code postal et ville
		9 1 4 1 4 1 9 1 0 JORMESSON SUR MARNE
	Société d'appartenance (facultatif)	

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

**DATE ET SIGNATURE(S)**  
**DU (DES) DEMANDEUR(S)**  
**OU DU MANDATAIRE**  
 (Nom et qualité du signataire)

 ROUSSEAU Pierrick  
 Fondé de Pouvoir



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87  
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		FRAV2003/0029
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 12257
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
FORMES CRISTALLINES DU CHLORHYDRATE DE 3-BETA-AMINO, 17-METHYLENE, ANDROSTANE-6-ALPHA, 7-BETA-DIOL		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	GIULIANI
	Prénoms	Alexandre
Adresse	Rue	47 Avenue des Châtaigniers
	Code postal et ville	91417 BOISSY SAINT LEGER
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	PERRIN
	Prénoms	Marc-Antoine
Adresse	Rue	18 rue Raoul Allavoine
	Code postal et ville	71315 JOUY EN JOSAS
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	PRAT
	Prénoms	Denis
Adresse	Rue	20 bis rue Jules Auffret
	Code postal et ville	91310 PANTIN
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
ROUSSEAU Pierrick Fondé de Pouvoir		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**